

A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time

Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z i wsp.
Radiother Oncol 2002; 62:1-10

Przeprowadzono badanie III fazy celem porównania kontroli miejscowej, czasu przeżycia, czasu przeżycia wolnego od choroby, uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia przyspieszonego, w porównaniu z konwencjonalnym; porównano również wczesne i późne powikłania radioterapii, związane z tymi dwoma metodami leczenia.

Od maja 1995 r. do grudnia 1998 r. do badania włączono 395 zakwalifikowanych do radykalnej radioterapii chorych na raka głośni i nadgłośni w stopniu zaawansowania T1-T3, N0, M0, poniżej 75. roku życia, w stopniu sprawności 0-1 wg WHO. Chorych losowo przydzielono do leczenia konwencjonalnego (66 Gy w 33 frakcjach przez 45 dni) lub przyspieszonego (66 Gy w 33 frakcjach przez 38 dni, 2 frakcje w każdy czwartek).

Wyniki. Pod koniec radioterapii chorzy leczeni w sposób przyspieszony zgłaszali więcej ostrych odczynów, niż chorzy leczeni konwencjonalnie. W 8. tygodniu po zakończeniu leczenia chorzy leczeni w sposób przyspieszony zgłaszali większe dolegliwości przy połykaniu ($p=0,027$). Cztery miesiące po zakończonym leczeniu występowanie wszystkich toksyczności, poza skórnymi teleangiektazjami ($p=0,001$), było podobne w obu grupach. Nie wykazano różnicy w kontroli miejscowej choroby pomiędzy grupami ($p=0,37$).

Wnioski. Zastosowanie przyspieszonego frakcjonowania prowadziło do poprawy kontroli miejscowej o 3-5% w porównaniu z radioterapią konwencjonalną, lecz nie uzyskano znamiennej statystycznej obserwowanej różnicy. Nasilenie reakcji niepożądanych, oceniane po 4. miesiącach od zakończenia leczenia, było podobne w obu grupach, co sugeruje możliwość dalszego skrócenia całkowitego czasu leczenia o kilka dni lub zwiększenia całkowitej dawki promieniowania w granicach akceptowalnej toksyczności.

Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial

Trodella L, Granone P, Valente S i wsp.
Radiother Oncol 2002; 62:11-19

Celem badania była ocena korzyści i powikłań związanych z zastosowaniem pooperacyjnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania, po radykalnym zabiegu operacyjnym. **Metody.** Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w histopatologicznie potwierdzonym stopniu zaawansowania Ia lub Ib przydzielano losowo do dwóch grup: Grupa 1 (G1) otrzymywała uzupełniającą radioterapię, grupa 0 stanowiła grupę kontrolną i nie otrzymywała leczenia uzupełniającego. Oceniano kontrolę miejscową, działania niepożądane oraz czas przeżycia.

Wyniki. Od lipca 1989 r. do czerwca 1997 r. do badania włączono 104 chorych. 51 chorych przydzielono do radioterapii, a 53 do grupy kontrolnej. 6 chorych wykluczono z analizy ze względu na niepełne dane z okresu obserwacji po leczeniu. W grupie napromienianej wznówę miejscową stwierdzono u jednego chorego (2,2%), a w grupie obserwowanej stwierdzono 12 wznów miejscowych (23%). Odsetek pięcioletnich przeżyć bez objawów choroby wyniósł 71% i 60%, odpowiednio w grupie napromienianej i obserwowanej ($p=0,039$). Oceniając pięcioletnie przeżycia, stwierdzono pozytywny trend na korzyść chorych napromienianych; odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 67% i 58% odpowiednio w grupie napromienianej i obserwowanej ($p=0,048$). W grupie napromienianej u 6 chorych wystąpiła ostra toksyczność I stopnia. Radiologiczne cechy późnej toksyczności płucnej, bez upośledzenia funkcji układu oddechowego stwierdzono u 18 z 19 chorych, z wstępnym rozpoznaniem zwłóknienia płuc po radioterapii.

Wnioski. Uzupełniająca radioterapia pozwala osiągnąć dobrą kontrolę miejscową u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w histopatologicznie potwierdzonym I stopniu zaawansowania, po radykalnym zabiegu operacyjnym. Odsetki pięcioletnich przeżyć i przeżyć wolnych od nawrotu choroby również wykazywały pozytywny trend dla grupy napromienianej. Toksyczność leczenia była akceptowalna.

Komentarz

Przedstawione doniesienie stoi w sprzeczności do poprzednio przeprowadzonych badań, oceniających rolę pooperacyjnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórko-

wego raka płuca. Mimo, że liczba chorych była niewielka, a badana populacja (chorzy w I stopniu) miała względnie małe ryzyko nawrotu miejscowego, badanie wykazało jednoznacznie korzyść pooperacyjnej radioterapii, zarówno w odniesieniu do odsetka wyleczeń miejscowych, jak i czasu przeżycia. Autorzy sugerują, że efekt ten został osiągnięty dzięki starannemu doborowi chorych oraz zastosowaniu nowoczesnej techniki radioterapii. Prawdą jest, że metody stosowane we wcześniejszych badaniach budziły duże zastrzeżenia. Nie da się jednak wykluczyć, że wykazana przez autorów niniejszego badania różnica jest dziełem przypadku. Niezależnie od przyczyn uzyskanego efektu, rola pooperacyjnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca pozostaje nadal jedną z najważniejszych nierozstrzygniętych kwestii w onkologii.

Prof. dr hab. Jacek Jassem

Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial

Maughan TS, James RD, Kerr DJ i wsp.

Lancet 2002; 359:

Ce l e. Porównanie za pomocą badania randomizowanego trzech schematów chemioterapii pierwszorazowej u chorych na zaawansowane nowotwory jelita grubego i odbytnicy, z uwzględnieniem całkowitego czasu przeżycia i czasu do progresji choroby. Innymi ocenianymi parametrami były: działania niepożądane leczenia, poprawa objawowa oraz jakość życia.

Me t o d y. 905 chorych losowo przydzielono do jednego z trzech schematów leczenia: schematu de Gramont (n=303; kwas folinowy 200 mg/m², fluorouracyl w krótkotrwałym wlewie 400 mg/m², a następnie we wlewie ciągłym 600 mg/m² w dniu 1 i 2, powtarzane co dwa tygodnie), schematu Lokich (n=301; długotrwały wlew dożylny fluorouracylu 300 mg/m² dziennie) oraz schematu z zastosowaniem raltitreksedu (n=301; 3mg/m² dożylnie co trzy tygodnie). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

W y n i k i. Mediana czasu obserwacji wśród chorych żyjących wynosiła 67 tygodni. Mediany czasu przeżycia wynosiły 294 dni dla schematu de Gramont, 302 dni dla schematu Lokich oraz 266 dla schematu z użyciem raltitreksedu. Współczynnik ryzyka dla przeżyć całkowitych w schemacie de Gramont w porównaniu ze schematem Lokich wynosił 0,88 (95% przedział ufności od 0,70 do 1,12; P=0,17), dla schematu de Gramont w porównaniu z raltitreksedem – 0,99 (95% przedział ufności od 0,79 do 1,25; P=0,94). Stwierdzono większą liczbę zgonów w grupie leczonej raltitreksedem (w schemacie de Gramont jeden, w Lokich dwa, w raltitreksedzie 18). Wynikała ona ze zwiększonej toksyczności hematologicznej oraz

ze strony przewodu pokarmowego. Ocena jakości życia chorych wykazała wyższość schematów z zastosowaniem fluorouracylu w porównaniu z raltitreksedem, zwłaszcza pod względem łagodzenia objawów i funkcjonowania. W n i o s k i. Schematy z użyciem fluorouracylu charakteryzowały się podobną liczbą odpowiedzi na leczenie, czasem przeżycia oraz wpływem na jakość życia. W schemacie Lokich wystąpiła większa liczba powikłań ze strony centralnych węzłów chłonnych oraz częstsze było występowanie zespołu dłonie-stopy. Skuteczność raltitreksedu i schematu de Gramont była podobna pod względem liczby odpowiedzi i czasów przeżyć oraz stosowanie raltitreksedu było prostsze, ale towarzyszyła mu większa toksyczność oraz gorsza jakość życia.

Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial

van Trietten H, Hoekstra OS, Smit EF i wsp.

Lancet 2002; 359: 1388-1392

Ponad 50% radykalnych zabiegów operacyjnych z powodu raka płuca kończy się niepowodzeniem. Uważa się, że pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (¹⁸FDG) ma wyższą wartość od klasycznych metod diagnostycznych, stosowanych u chorych z podejrzeniem raka płuca. Dotychczas brak dowodów na korzystny wpływ stosowania badania PET na postępowanie u chorych w rutynowej praktyce klinicznej. Aby sprawdzić, czy stosowanie badania PET z ¹⁸FDG zmniejszy liczbę zbędnych torakotomii, przeprowadzono kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne w grupie chorych z podejrzeniem niedrobnokomórkowego raka płuca, u których, po przeprowadzeniu klasycznych badań diagnostycznych, planowano procedury chirurgiczne.

Me t o d y. Przed zabiegiem operacyjnym (mediastinoskopią lub torakotomią) 188 chorych leczonych w 9 szpitalach losowo przydzielono do wykonania klasycznej diagnostyki lub klasycznej diagnostyki poszerzonej o badanie PET. Obserwację chorych prowadzono przez rok. Torakotomię uznawano za wykonaną niepotrzebnie, jeśli chory miał chorobę łagodną, jeśli była to wyłącznie torakotomia eksploracyjna, jeśli był stopień zaawansowania patologicznego choroby IIIA-N2/IIIB, wystąpił nawrót choroby lub zgon w ciągu roku od randomizacji. Głównym celem badania było określenie liczby zbędnych torakotomii. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*.

W y n i k i. U 96 chorych oparto się na klasycznych metodach diagnostycznych, u 92 chorych dodatkowo wykonano PET. W grupie losowo przydzielonej do PET u 2 chorych badania nie wykonano. Od torakotomii odstąpiono

u 18 chorych diagnozowanych klasycznie i u 32, u których wykonywano PET. „Niepotrzebną” torakotomię wykonano u 39 (41%) chorych diagnozowanych klasycznie oraz u 19 (21%), u których wykonywano PET (względna redukcja 51%, 95% przedział ufności 32-80%; $p=0,003$).
Wniośki. Dodanie badania PET do rutynowej diagnostyki przedoperacyjnej zapobiegło wykonaniu niepotrzebnego zabiegu operacyjnego u 1 na 5 chorych z podejrzeniem niedrobnokomórkowego raka płuca.

Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

LJ van't Veer, H Dal, MJ van de Vijver i wsp.

Nature 2002; 415: 530-535

Odpowiedź na leczenie i jego ostateczny wynik mogą być znamienne różne u chorych na raka piersi w tym samym stopniu zaawansowania. Na podstawie najważniejszych czynników prognostycznych, takich jak stopień zróżnicowania histopatologicznego czy obecność przerzutów w węzłach chłonnych, nie można pogrupować chorych pod względem przebiegu klinicznego choroby. Chemioterapia i hormonoterapia pozwalają zmniejszyć ryzyko wystąpienia przerzutów odległych o jedną trzecią, jednakże u około 70 do 80% chorych otrzymujących to leczenie jest ono zbędne. Żaden z dotychczas znanych parametrów raka piersi nie pozwala na określenie indywidualnej strategii leczenia. W niniejszej pracy zastosowano analizę mikromacierzy (*microarray assay*) DNA pierwotnych raków piersi u 117 młodych chorych oraz zastosowano nadzorowaną klasyfikację dla wyodrębnienia wzoru ekspresji genów, mogącego być silnym czynnikiem rokowniczym ryzyka wczesnego uogólnienia procesu nowotworowego (wzór „złego rokowania”) u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Dodatkowo wyodrębniono wzór identyfikujący chore, będące nosicielami genu *BRC1A1*. W skład wzoru o złym rokowaniu wchodziły geny regulujące przebieg cyklu komórkowego, inwazji, przerzutowania i angiogenezy. Wartość rokownicza tego typu profilu ekspresji genetycznej okazała się lepsza od wszystkich dotychczas znanych parametrów klinicznych. Tego typu podejście pozwoli na opracowanie strategii dobierania chorych do leczenia uzupełniającego.

Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners

Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N i wsp.

N Engl J Med 2002; 346:1105-1112

Nie jest znany wpływ obrzezania na ryzyko zakażenia prącia ludzkim wirusem brodawczakowatości (ang. *human papilloma virus*, HPV) oraz na ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy przez partnerki seksualne.

Metody. Zebrano dane dotyczące 1913 par włączonych do jednego z siedmiu badań typu *case-control*, przeprowadzonych w pięciu krajach, dotyczących raka szyjki macicy. Obrzezanie było zgłaszane przez osoby biorące udział w badaniu. W trzech badaniach było ono weryfikowane poprzez badanie przedmiotowe. Obecność DNA wirusa HPV na skórze prącia określano za pomocą reakcji PCR u 1520 mężczyzn, spośród których u 1139 uzyskano wiarygodne wyniki.

Wyniki. Obecność wirusa HPV na skórze prącia stwierdzono u 166 spośród 847 nieobrzezanych mężczyzn (19,6%) oraz u 16 spośród 292 obrzezanych (5,5%). Po przyjęciu poprawki na wiek pierwszego współżycia, liczbę partnerów seksualnych w ciągu życia oraz inne czynniki stwierdzono, że obrzezani mężczyźni mają mniejsze ryzyko infekcji HPV (współczynnik ryzyka 0,37; 95% przedział ufności od 0,16 do 0,85). U monogamicznych kobiet, których partnerzy mieli w ciągu życia sześć lub więcej partnerek, a którzy byli obrzezani, ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest mniejsze niż u tych, którzy byli nieobrzezani (skorygowany współczynnik ryzyka 0,42; 95% przedział ufności od 0,23 do 0,79). Wyniki były zbliżone dla podgrupy mężczyzn, u których obrzezanie potwierdzano za pomocą badania przedmiotowego.

Wniośki. Obrzezanie u mężczyzn wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zakażenia prącia wirusem HPV, a u mężczyzn posiadających wiele partnerek seksualnych – ze zmniejszeniem ryzyka raka szyjki macicy u partnerki.

Molecular characterisation of soft tissue tumors: a gene expression study

Nielsen TO, West RB, Linn SC i wsp.

Lancet 2002; 359: 1301-1307

Nowotwory tkanek miękkich wywodzą się z komórek mezenchymy, takich jak fibroblasty, komórki mięśniowe czy tłuszczowe, ale histogeneza wielu z tych guzów pozostaje niejasna. Podjęto próbę przeprowadzenia charakterystyki molekularnej tych rzadkich nowotworów oraz przeszkania całego genomu pod kątem nowych markerów diagnostycznych.

Metody. Przy użyciu mikromacierzy cDNA (*microarray assay*) przeanalizowano wzory ekspresji genów 41 guzów tkanek miękkich. Po usunięciu błędów spowodowanych zastosowaniem mikromacierzy pochodzących z różnych

serii, wzory ekspresji 5520 dobrze zdefiniowanych genów posłużyły do podzielenia wszystkich guzów na podgrupy, poprzez grupowanie hierarchiczne i dekompozycję według jednej zmiennej.

Wyniki. Mięśaki wywodzące się z maziówki, guzy wywodzące się z komórek zrębu przewodu pokarmowego oraz część mięsaków gładkokomórkowych wykazywały niezwykle wyraźne wzory ekspresji genów. Inne guzy złośliwe, takie jak włóknakiomięsaki, tłuszczakomięsaki i pozostałe mięsaki gładkokomórkowe, miały wspólne profile molekularne, które nie wiązały się z obrazem histologicznym czy immunohistochemicznym. Zanotowano silną ekspresję znanych genów, takich jak KIT, w guzach z komórek zrębu przewodu pokarmowego wśród zestawów genów, które wyróżniały poszczególne mięsaki. Równocześnie jednak wiele niescharakteryzowanych genów także przyczyniło się do rozróżnienia pomiędzy typami guzów.

Interpretacja Opisywana nowa metoda klasyfikacji guzów tkanek miękkich mogłaby udoskonalić dotychczas stosowane metody, oparte na badaniach histologicznych. Duża liczba niescharakteryzowanych genów przyczyniła się do rozróżnienia guzów i niektóre z tych genów mogłyby znaleźć zastosowanie jako markery w rozpoznawaniu i określeniu rokowania, a także stanowić potencjalne cele dla nowych metod leczenia.

Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac

Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM i wsp.

N Engl J Med 2002; 346: 1054-1059

Występowanie rodzinnej polipowatości jelita grubego jest spowodowane mutacją w genie *APC* (*adenomatous polyposis coli*) i wiąże się z powstawaniem setek gruczolaków w obrębie jelita grubego, jak również z występowaniem raka jelita grubego. Niesterydowe leki przeciwzapalne mogą powodować regresję gruczolaków, ale nie wiadomo, czy mogą też zapobiegać ich powstawaniu.

Metody. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie kliniczne, z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem 41 osób w wieku od 8 do 25 lat, z obecnością mutacji w genie *APC*. Osoby te genotypowo dotknięte były polipowatością rodzinną, natomiast fenotypowo nie miały objawów choroby. Osoby te otrzymywały doustnie 75 lub 150 mg sulindacu lub identycznie wyglądające tabletki placebo przez 48 miesięcy. Przez cztery lata, co cztery miesiące oceniano liczbę i rozmiary powstających gruczolaków, działania niepożądane leczenia, a także mierzono poziom pięciu głównych prostaglandyn w uzyskiwanej drogą biopsji, prawidłowo wyglądającej błonie śluzowej jelita grubego.

Wyniki. Po czterech latach leczenia średni odsetek zgodności z protokołem leczenia w grupie otrzymującej sulindac przekraczał 76%, a poziomy prostaglandyn były w tej grupie niższe niż w grupie otrzymującej placebo. W czasie trwania badania gruczolaki rozwinęły się u 9 z 21 osób otrzymujących sulindac (43%) i u 11 z 20 otrzy-

mujących placebo (55%) ($p=0,54$). Stosując model *linear longitudinal* nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w liczbie ($p=0,69$) ani w wielkości ($p=0,17$) polipów pomiędzy grupami. Sulindac nie spowalniał tempa rozwoju gruczolaków.

Wnioski. Standardowe dawki sulindacu nie zapobiegały rozwojowi gruczolaków u osób z polipowatością rodzinną.

Variations in morbidity after radical prostatectomy

Begg CB, Riedel ER, Bach PB

N Engl J Med 2002; 346: 1138-1144

Ostatnio prowadzone badania nad leczeniem operacyjnym nowotworów wykazały zróżnicowane wyniki leczenia w zależności od szpitala, w którym wykonywano zabieg oraz od operatora. Przeprowadzono analizę różnic w częstości powikłań po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego, przeprowadzonym z powodu raka.

Metody. Do oceny stanu zdrowia chorych po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego wykorzystano bazę danych Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare. Informacje o odsetku powikłań po zabiegu operacyjnym, późnych powikłań ze strony układu moczowego (zwężenia i przetoki stwierdzane w okresie od 31 do 365 dni po operacji) i długotrwałym nietrzymaniu moczu (ponad rok po zabiegu) uzyskano z bazy danych na podstawie skarg wniesionych przez 11522 chorych, poddanych radykalnemu usunięciu gruczołu krokowego w latach 1992-1996. Odsetki te przeanalizowano w odniesieniu do liczby procedur wykonywanych w poszczególnych szpitalach oraz liczby zabiegów (radykalnego usunięcia gruczołu krokowego), wykonywanych przez poszczególnych chirurgów.

Wyniki. Ani liczba procedur wykonywanych w danym szpitalu ani liczba zabiegów radykalnego usunięcia gruczołu krokowego wykonywanych przez danego chirurga nie miały wpływu na umieralność związaną z zabiegiem operacyjnym. Zaobserwowano znamienne trendy wskazujące zależności pomiędzy liczbą wykonywanych procedur oraz częstością powikłań po zabiegu operacyjnym i późnych powikłań ze strony układu moczowego. Udział pooperacyjnych powikłań był niższy wśród chorych operowanych w ośrodkach wykonujących bardzo dużą liczbę prostatektomii, w porównaniu z ośrodkami, gdzie wykonywano bardzo mało zabiegów (27% vs 32%, $p=0,03$) i był również niższy, gdy zabieg wykonywał chirurg przeprowadzający bardzo dużo operacji, w porównaniu z chirurgami wykonującymi mało takich zabiegów (26% vs 32% $p<0,001$). Odsetki powikłań ze strony układu moczowego wykazywały podobną zależność. Wyniki związane z nietrzymaniem moczu były mniej jednoznaczne. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy wyników uzyskiwanych przez 159 chirurgów operujących dużo lub bardzo dużo, stwierdzono znaczne różnice w odsetkach powikłań pomiędzy poszczególnymi chirurgami. Różnice te były znacz-

nie większe niż można by przewidzieć na podstawie ogólnej analizy wszystkich przypadków.

Wniośki. U mężczyzn poddawanych prostatektomii odsetki powikłań po zabiegu operacyjnym oraz późnych powikłań ze strony układu moczowego są znamienne mniejsze, jeżeli zabieg przeprowadzany jest w ośrodkach wykonujących dużą liczbę prostatektomii i gdy zabieg wykonuje chirurg przeprowadzający dużo takich operacji.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz-Zielińska

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radioterapii

Akademii Medycznej w Gdańsku